



EP/04/52914

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

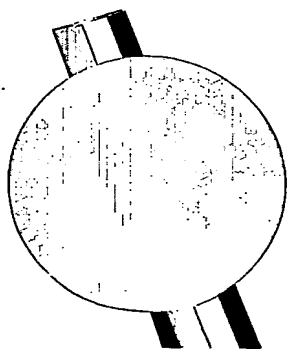
Ufficio G2



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. TO 2003 A 000893.**

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ROMA li.....13 DIC. 2004



IL FUNZIONARIO

.....
Giampietro Carlotta
Giampietro Carlotta

MODULO A (1/2)

Ns.Rif.:5/1651



AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (UTB) 2003A000893

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°

CAMERA DI COMMERCIO INDUSTRIA, ARTIGIANATO E AGRICOLTURA DI TORINO

A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	IGEA S.R.L.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD.FISCALE PARTITA IVA	A3 01021130362
INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIA PARMENIDE, 10/A - 41012 CARPI (MO)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD.FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/ LOCALITA'/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1	DISPOSITIVO STIMOLATORE A CAMPI ELETTROMAGNETICI PER LA CONDROPROTEZIONE BIOFISICA ANATOMICA		

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)


COGNOME E NOME	D1	GIARDINO Roberto
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	CADOSSI Ruggero
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	SETTI Stefania
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITA'	D2	

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2	E3	E4	E5

E. CLASSE PROPOSTA

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	/ /
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	/ /
G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI	G1				
FIRMA DEL / DEI RICHIEDENTE / I					

426/BM - CERBARO Elena
STUDIO TORTA S.R.L.

MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO E NOME:	11	251/BM BOGGIO LUIGI; 615/BM BONGIOVANNI SIMONE; 533/BM BORRELLI RAFFAELE; 426/BM CERBARO ELENA; 482/BM FRANZOLIN LUIGI; 294/BM JORIO PAOLO; 123/BM LO CIGNO GIOVANNI; 987/BM MACCAGNAN MATTEO; 359/BM MODUGNO CORRADO; 358/BM PLEBANI RINALDO; 252/BM PRATO ROBERTO; 545/BM REVELLI GIANCARLO; 842/B BELLEMO MATTEO; 843/B BERGADANO MIRKO; 959/B CERNUZZI DANIELE; 846/B D'ANGELO FABIO; 847/B ECCETTO MAURO; 999/B LOVINO PAOLO; 1000/B MANCONI STEFANO; 1001/B MANGINI SIMONE
DENOMINAZIONE STUDIO	12	STUDIO TORTA S.r.l.
INDIRIZZO	13	Via Viotti, 9
CAP/ LOCALITÀ/PROVINCIA	14	10121 TORINO (TO)
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	14	Per la migliore comprensione dell'invenzione è stato necessario depositare disegni con diciture come convenuto dalla Convenzione Europea sulle formalità alle quali l'Italia ha aderito. La lettera d'incarico segue.

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. Es. ALL.	N. Es. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A. DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	2		27
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)	2		4
DENOMINAZIONE D'INVENTORE	1		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			

(SI/NO)

LETTERA D'INCARICO

NO

PROCURA GENERALE

NO

RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE

NO

(LIRE/EURO)

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

ATTESTATI DI VERSAMENTO

Euro

DUECENTONOVANTUNO/80

FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)

A

D

F

DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA?

SI

SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO?

NO

DATA DI COMPILAZIONE

11/11/2003

FIRMA DEL/DEI

RICHIEDENTE/I

Anna Cultr

426/BM - CERBARO Elena

STUDIO TORTA S.R.L.

VERBALE DI DEPOSITO
TO 2003A000893

NUMERO DI DOMANDA	TORINO		Cod. 01
C.C.I.A.A. DI			
IN DATA	11/11/2003	IL/ I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME SOTTOSCRITTO	
LA PRESENTE DOMANDA, CORREDATA DI N.	0	FOGLI AGGIUNTIVI, PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRA RIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE	RISERVA NON PREVISTA DAL D.M. 9-5-2003 n. 171		
IL DEPOSITANTE STUDIO TORTA S.r.l. Andrea CROVERI	CAMERA DI COMMERCIO INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA DI TORINO L'UFFICIO	L'UFFICIALE ROGANTE <i>Mirella Cavallari</i> Mirella CAVALLARI CATEGORIA C	

PROSPETTO MODULO A

Ns.Rif.:5/1651

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA:

DATA DI DEPOSITO:

11/11/2003

A. RICHIEDENTE/ COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO;

IGEA S.R.L.
VIA PARMENIDE, 10/A
41012 CARPI (MO)

C. TITOLO

DISPOSITIVO STIMOLATORE A CAMPI ELETTROMAGNETICI PER LA CONDROPROTEZIONE BIOFISICA ANATOMICA

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

E. CLASSE PROPOSTA

O. RIASSUNTO

Dispositivo stimolatore a campi elettromagnetici in cui un dispositivo generatore di corrente (7, 18, 20) fornisce ad un solenoide (24) una corrente $i(t)$ la cui forma d'onda comprende la ripetizione di una rampa avente una determinata pendenza. Tale corrente determina la generazione di un campo elettromagnetico che induce su una sonda di controllo (32) investita dal campo elettromagnetico una tensione indotta (V_{in}) di ampiezza sensibilmente costante durante il periodo di crescita lineare a rampa della corrente $i(t)$. Tale campo elettromagnetico è utilizzato per preservare l'integrità della cartilagine articolare soggetta a degenerazione.

P. DISEGNO PRINCIPALE

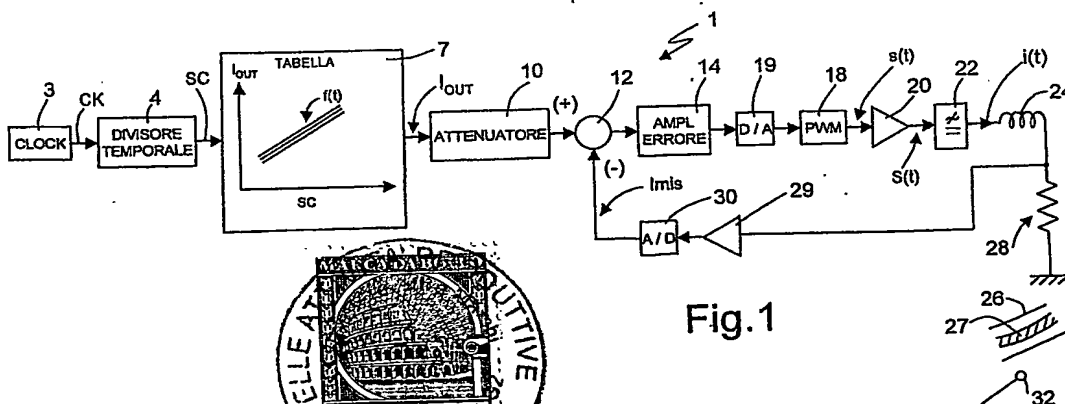


Fig. 1

FIRMA DEL / DEI
RICHIEDENTE / I

426/BM -- CERBARO, Elena
STUDIO TORTA S.R.L.

CAMERA DI COMMERCIO
INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA
DI TORINO

11 NOV. 2003

TO 2003A000893

D E S C R I Z I O N E

del brevetto per invenzione industriale
di IGEA S.R.L.

di nazionalità italiana,

5 con sede in VIA PARMENIDE 10/A, 41012 CARPI (MODENA)

Inventori: GIARDINO Roberto, CADOSI Ruggero, SETTI
Stefania

*** **

La presente invenzione è relativa ad un dispositivo
10 stimolatore a campi elettromagnetici per la
Condroprotezione Biofisica Anatomica.

Sono noti dispositivi stimolatori a campi
elettromagnetici, in cui un generatore di corrente
variabile in modo pulsante è atto ad alimentare almeno
15 un solenoide per la generazione di un campo
elettromagnetico indirizzato su una porzione di corpo
umano comprendente tessuto osseo.

Ad esempio, il brevetto americano US-3,820,534
pubblicato nel 1974 descrive un dispositivo atto a
20 consentire la crescita e la riparazione di tessuto osseo
mediante il campo elettromagnetico generato da un
solenoido il quale viene alimentato con un segnale
elettrico alternato avente frequenza inferiore ai 50 Hz.

I dispositivi attualmente noti non sono in grado di
25 proteggere la cartilagine articolare dalla

CERBARO Elena
(iscrizione Albo nr 426/BM)

degenerazione, non sono cioè in grado di intervenire in modo efficace sull'integrità del tessuto cartilagineo attivando un'azione di preservazione dalla degradazione della cartilagine stessa.

5 Come è noto, la degenerazione della cartilagine articolare si manifesta con estrema frequenza e si aggrava progressivamente con il crescere dell'età. Basti pensare che alterazioni della superficie cartilaginea si manifestano solo nel 5% della popolazione di età
10 inferiore ai 25 anni, mentre sono presenti in più dell'80% delle persone con più di 75 anni. La degenerazione della cartilagine non è però solo una conseguenza dell'invecchiamento, ma il risultato finale di una complessa serie di fattori legati a problemi di
15 ordine biologico e/o a problemi di ordine meccanico.

La cartilagine articolare non possiede capacità riparative importanti se non per lesioni di piccole dimensioni in età giovanile. La qualità e le proprietà meccaniche della cartilagine articolare possono, nel
20 corso della vita, soltanto diminuire.

Fra le cause che possono danneggiare la cartilagine articolare individuiamo quelle su base meccanica e quelle su base biologica.

Le cause meccaniche possono essere acute o
25 croniche, se conseguenza rispettivamente di un forte

CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/EMJ

trauma o di un'alterazione dell'asse di carico.

Le cause biologiche sono principalmente dovute alla presenza di infiammazione a carico dell'osso subcondrale e delle strutture intra-articolari (sinovia in particolare). I processi infiammatori producono un forte effetto catabolico sulla cartilagine, poiché le cellule infiammatorie sintetizzano e rilasciano citochine pro-infiammatorie (interleuchina 1 e 6, TNF- α) che inibiscono la sintesi di proteoglicani da parte dei condrociti e aumentano la sintesi di enzimi (matrix metalloproteinase 3, MMP3), che a loro volta degradano la matrice cartilaginea. La risposta infiammatoria delle strutture articolari è spesso conseguente a traumi acuti o cronici, eventi distorsivi, necrosi ossea vascolare dell'osso subcondrale, edema midollare osseo a carico dei condili, esiti di interventi chirurgici a cielo aperto o in artroscopia.

In base a queste premesse diviene fondamentale disporre di una terapia capace di controllare localmente l'infiammazione, sia a livello dell'osso subcondrale, che delle strutture articolari. La terapia deve inoltre poter agire direttamente sui condrociti nello spessore della cartilagine per impedire gli effetti catabolici delle citochine infiammatorie sul condrocita e sulla matrice, per favorire le attività anaboliche e la

sintesi di proteoglicani. Il trattamento contemporaneo di cartilagine, tessuto osseo subcondrale e strutture molli articolari è attuabile solo con mezzi fisici.

Sulla base di questa premessa è pertanto sentita
5 l'esigenza di realizzare un dispositivo che sia in grado di attuare ciò specificato sopra.

Il precedente scopo è raggiunto dalla presente invenzione, in quanto essa è relativa ad un dispositivo a campi elettromagnetici per la terapia di
10 Condroprotezione Biofisica Anatomica, in cui mezzi generatori di corrente sono atti ad alimentare almeno un solenoide per la generazione di un campo elettromagnetico indirizzato su una porzione di corpo umano comprendente tessuto cartilagineo, caratterizzato
15 dal fatto che i detti mezzi generatori di corrente forniscono al detto solenoide una corrente la cui forma d'onda comprende la ripetizione di una rampa avente una determinata pendenza; detta corrente determinando la generazione di un campo elettromagnetico che induce su
20 una sonda di controllo investita da tale campo elettromagnetico una tensione indotta V_{in} di ampiezza sensibilmente costante durante il periodo di crescita lineare a rampa della corrente nel solenoide.

L'invenzione verrà ora illustrata con particolare
25 riferimento alle figure allegate che ne rappresentano

CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BAW



una preferita forma di realizzazione non limitativa in cui:

- la figura 1 illustra uno schema elettrico semplificato di un dispositivo stimolatore a campi elettromagnetici per la Condroprotezione Biofisica Anatomica realizzato secondo i dettami della presente invenzione;
- la figura 2 illustra l'andamento temporale di due grandezze controllate dal dispositivo stimolatore secondo la presente invenzione;
- la figura 3 illustra eventi intracellulari attivati dal dispositivo stimolatore secondo la presente invenzione;
- le figure 4 e 5 mostrano istogrammi relativi a differenze che si verificano a livello intracellulare tra regioni trattate con il dispositivo stimolatore secondo la presente invenzione e regioni non sottoposte a trattamento;
- le figure 6a e 6b mostrano rispettivamente un'immagine di una regione articolare non trattata e un'immagine di una regione articolare trattata con il dispositivo stimolatore secondo l'invenzione; e
- le figure 7a e 7b mostrano immagini di un innesto osteo-cartilagineo trattato con il dispositivo

CERRARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BM

stimolatore secondo l'invenzione.

Nella figura 1 è indicato con 1, nel suo insieme, un dispositivo stimolatore a campi elettromagnetici per la Condroprotezione Biofisica Anatomica (CBA).

5 In particolare, il dispositivo stimolatore 1 comprende un generatore di segnale di sincronismo 3 atto a produrre in uscita un segnale ck avente frequenza costante, ad esempio 16 MHz, utilizzato come riferimento interno. Il dispositivo 1 comprende inoltre un circuito
10 divisore temporale 4 ricevente in ingresso il segnale di sincronismo ck ed atto a dividere temporalmente il segnale ck per generare un segnale di scansione sc alimentato in ingresso ad una tabella 7.

La tabella 7 contiene una pluralità di mappe
15 selezionabili ciascuna delle quali implementa una funzione $f(t)$ che fornisce, per ogni valore del segnale di scansione sc di ingresso, un valore di uscita I_{out} che esprime una intensità di corrente obiettivo.

Con maggior dettaglio, la funzione $f(t)$ è di tipo
20 lineare e rappresenta una rampa con una determinata pendenza che fornisce, per valori crescenti del segnale di scansione sc di ingresso, valori linearmente crescenti di intensità di corrente I_{out} obiettivo. Al termine della scansione della funzione, la funzione
25 viene nuovamente scandita partendo dall'inizio della

CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BMI

rampa stessa. In questo modo, in seguito al funzionamento del generatore di segnale di sincronismo 3 e del divisore temporale 4, il segnale di uscita Iout presenta un andamento del tipo a dente di sega comprendendo la ripetizione di una rampa che esprime valori crescenti di intensità di corrente.

Il dispositivo 1 comprende inoltre un circuito attenuatore 10 che riceve in ingresso il segnale Iout e lo alimenta ad un blocco sottrattore 12, che effettua la differenza aritmetica tra il segnale Iout stesso ed un segnale Imis che esprime una intensità di corrente reale. L'uscita del blocco sottrattore 12 (errore d'anello) viene alimentata all'ingresso di un amplificatore di errore 14 (ad esempio un circuito Proporzionale Integrare Derivativo) il quale presenta una uscita che pilota un blocco modulatore a larghezza di impulso (PWM) 18 attraverso un convertitore digitale/analogico 19.

Il blocco PWM 18 genera in uscita un segnale analogico alternato $s(t)$ con frequenza costante (ad esempio 250 KHZ) e duty cycle regolabile. Il segnale $s(t)$ può ad esempio essere del tipo ad onda quadra.

Il duty cycle del segnale $s(t)$ viene modificato in funzione del valore numerico alimentato all'ingresso del blocco PWM 18, in particolare il duty cycle del segnale

CERBARO Eletta
(iscrizione Albo nr 426/BW)

s(t) aumenta con l'aumentare del valore numerico del segnale alimentato all'ingresso del blocco PWM 18.

Il segnale analogico s(t) viene alimentato all'ingresso di uno stadio amplificatore di uscita 20 (di tipo noto) il quale genera in uscita un segnale di potenza S(t) che viene alimentato, attraverso un filtro passa-basso 22, ad un solenoide 24. Il filtro passa basso 22 è atto ad eliminare le componenti spurie del segnale di potenza S(t); tale filtro 22 è vantaggioso in quanto il segnale di potenza S(t) genera componenti armoniche di ordine elevato.

Il solenoide 24 genera un campo elettromagnetico di tipo particolare (dettagliato in seguito) che viene alimentato su una porzione di corpo umano 26 contenente una porzione di cartilagine 27, in particolare cartilagine articolare.

Il solenoide 24 è realizzato in modo tale che lo stimolo fisico possa seguire la conformazione delle superfici anatomiche della porzione di corpo umano 26 e possa penetrare in profondità fino a permeare la cartilagine e l'osso subcondrale.

In particolare, il solenoide 24 può essere convenientemente realizzato mediante più fogli di materiale flessibile (ad esempio tre fogli di Kapton spessi 50 micron), sulle cui facce sono state



depositate, tramite un processo di fotoincisione, piste di rame che realizzano le spire del solenoide 24 stesso. Ad esempio le piste di rame possono essere convenientemente distanziate tra loro 0.3 mm, essere
5 larghe 1.7 mm e spesse 35 μ m.

La distanza tra le piste di rame e lo spessore e la larghezza delle stesse rendono il solenoide 24 particolarmente flessibile, permettendo così l'invio dello stimolo fisico su tutta la zona da trattare in
10 modo uniforme tutt'intorno alla zona di applicazione, seguendo la conformazione delle superfici anatomiche.

In particolare, il campo elettromagnetico indotto dal solenoide 24 si distribuisce sulla porzione di corpo umano 26 in modo da comprendere non solo il tessuto
15 cartilagineo in tutta la sua estensione e in tutto il suo spessore, ma anche le diverse superfici articolari, menischi, legamenti, sinovia, osso subcondrale, ecc.

Un dispositivo rilevatore 28 (ad esempio un resistore di shunt o un sensore ad effetto Hall) rileva
20 il valore della corrente $i(t)$ che scorre nel solenoide 24. L'uscita del dispositivo rilevatore 28 viene alimentata ad un amplificatore di retroazione 29 il quale alimenta in uscita a sua volta un convertitore analogico/digitale 30 il quale produce il segnale I_{mis}
25 che esprime il valore misurato della corrente che scorre

CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 436/BMI

nel solenoide 24.

Il circuito attenuatore 10 riduce proporzionalmente tutti i punti della tabella 7 di un parametro programmabile IPK per ottenere un profilo di corrente scalato in modo uniforme. In particolare, qualora il valore del parametro IPK sia pari a zero, non viene operata alcuna limitazione nella corrente alimentata al solenoide 24, che è così libera da vincoli, ovvero è la massima richiesta dal carico. Se invece il parametro IPK è diverso da zero, tale parametro IPK rappresenta invece il valore massimo di picco della corrente erogata al solenoide 24. Ogni valore della tabella 7 concorrerà pertanto a realizzare un valore di corrente proporzionale al valore massimo di picco espresso dal parametro IPK.

In uso, in seguito all'accensione del dispositivo 1, viene realizzato un segnale Iout avente funzione di riferimento e comprendente la ripetizione di una rampa che rappresenta valori crescenti di intensità di corrente. Il valore di riferimento Iout può inoltre essere variato mediante la selezione di una mappa diversa nella tabella 7.

Il blocco PWM 18 riceve in ingresso un segnale variabile e conseguentemente modifica il duty cycle del segnale di potenza $S(t)$ in funzione di tale segnale di

CERBARO Elena
Ispezioni Albo nr 426/EMW

ingresso, al fine di indurre nel solenoide 24 una corrente che segua l'andamento stabilito dal segnale I_{out} , che svolge così una funzione di riferimento.

L'intensità della corrente nel solenoide 24 è
5 pertanto regolata mediante la variazione del duty cycle del segnale di potenza $S(t)$.

Viene così realizzato un generatore di corrente che alimenta al solenoide 24 una corrente $i(t)$ la cui forma d'onda comprende la ripetizione di una rampa (figura 2)
10 avente pendenza prefissata e costante.

Tale corrente determina la generazione di un campo elettromagnetico che induce su una sonda di controllo 32 (figura 1) investita da tale campo elettromagnetico una tensione indotta V_{in} di ampiezza sensibilmente costante
15 durante il periodo di crescita lineare a rampa della corrente nel solenoide 24.

La tensione indotta è infatti proporzionale alla derivata nel tempo del segnale alimentato al solenoide 24.

20 Ad esempio, può essere vantaggiosamente realizzata una tensione indotta V_{in} avente ampiezza costante compresa tra 1 e 4 milli-Volt durante tutto il periodo attivo di pilotaggio del solenoide 24.

Il sistema di retroazione del dispositivo 1,
25 costituito dal dispositivo rilevatore 28,

CERBARO ELEON
Iscrizione Albo nr 426/BW

dall'amplificatore di retroazione 29 e dal convertitore analogico/digitale 30, realizza un monitoraggio continuo della corrente $i(t)$ circolante nel solenoide 24 e confronta (blocco sottrattore 12) il valore di corrente misurato I_{mis} con quello "mappato" nella tabella 7, cioè con il segnale I_{out} .

In caso di scostamenti tra tali valori, dovuti ad esempio a piccole variazioni di impedenza (resistenza e/o induttanza) del solenoide 24, il sistema di retroazione provvede immediatamente, tramite il segnale di errore di anello, alla correzione del duty cycle del segnale di potenza $S(t)$ e quindi del valore di corrente alimentata al solenoide 24, al fine di mantenere inalterata la forma della tensione indotta V_{in} .

I risultati sperimentali della richiedente hanno evidenziato come il dispositivo 1 realizzi una Condroprotezione Biofisica Anatomica, cioè sia in grado di: preservare l'integrità della cartilagine; controllare i processi infiammatori articolari sia a carico dell'osso subcondrale che delle strutture articolari; proteggere il condrocita e la matrice cartilaginea dagli effetti catabolici delle citochine infiammatorie; favorire il trofismo cartilagineo stimolando il metabolismo condrocitario e la sintesi di proteoglicani; e agire direttamente sull'osso

CERBARO Elend
Iscrizione Albo nr 426/BMI



subcondrale proteggendone il trofismo e garantendo l'integrazione in presenza di un trapianto autologo.

In particolare, nell'uomo la Condroprotezione Biofisica Anatomica trova vantaggiosa applicazione nel trattamento delle condizioni infiammatorie e degenerative a carico della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale delle grandi articolazioni, in particolare il ginocchio; in tutte le condizioni di edema midollare a carico dell'osso subcondrale dei condili femorali; nella guarigione e integrazione di innesti ossei dopo interventi di ricostruzione ligamentosa dei legamenti crociati a carico del ginocchio; nella guarigione e integrazione di innesti osteocartilaginei nell'articolazione del ginocchio.

Tali effetti sono confermati da una serie di studi svolti sia in vitro che in vivo, i cui risultati vengono dettagliati qui di seguito.

Effetti in vitro: controllo dell'infiammazione

La Condroprotezione Biofisica Anatomica agisce in modo specifico sui recettori adenosinici A_{2A} della membrana cellulare delle cellule pro-infiammatorie, neutrofili, rendendoli disponibili al legame con l'adenosina. Nell'ambito dei recettori adenosinici, i recettori A_{2A} sono quelli a maggior effetto anti- infiammatorio.

CERBARO ESCRJ
Iscrizione Albo nr 426/EM

Il legame con l'adenosina determina: inibizione della produzione di citochine pro-infiammatorie, riduzione della sintesi di radicali liberi, aumento della produzione di ATP e di citochine ad azione anti-
5 infiammatoria, $TGF\beta$, e inibizione della attività delle ciclossigenasi 2.

Gli studi di cinetica svolti dalla Richiedente hanno evidenziato come il dispositivo stimolatore realizzato secondo la presente invenzione permetta di
10 ottenere un effetto anti-infiammatorio. Tramite l'utilizzo del dispositivo 1 è infatti possibile attivare in caso di infiammazione i recettori adenosinici sulla membrana cellulare mediante lo stimolo biofisico generato.

15 La figura 3 mostra in particolare il meccanismo di trasduzione del segnale biofisico sui recettori adenosinici A_{2A} della membrana cellulare e gli eventi intracellulari attivati dal legame dell'adenosina con il relativo recettore e generanti l'azione anti-
20 infiammatoria.

La figura 4 mostra invece un istogramma rappresentante il numero di legami formati tra l'adenosina e il recettore adenosinico A_{2A} su membrane di neutrofili umani in presenza ed in assenza di
25 trattamento con il dispositivo 1, in funzione del tempo.

CERTARU Elena
Iscrizione Albo nr 403/2000

Come si può vedere, il numero di legami formati e la conseguente azione anti-infiammatoria è all'incirca raddoppiata in presenza del trattamento di stimolazione impartito mediante il dispositivo 1 realizzato secondo i
5 dettami della presente invenzione.

Effetti in vitro: effetto anabolico sulla cartilagine

La Condroprotezione Biofisica Anatomica esercita un'azione anabolica sulla cartilagine in presenza di citochine infiammatorie (IL-1).

10 Espianti di cartilagine articolare coltivati in presenza di citochine infiammatorie (IL-1) vanno incontro ad un aumento delle attività cataboliche, cui si accompagna la degradazione della matrice cartilaginea e la diminuzione della sintesi di proteoglicani. Se però
15 gli espianti sono esposti al campo elettromagnetico generato dal dispositivo 1 l'effetto catabolico delle citochine infiammatorie sulla matrice è totalmente inibito e l'integrità della matrice cartilaginea così come la capacità di sintesi di proteoglicani viene
20 preservata.

La figura 5 illustra un istogramma che mostra la capacità di sintesi di proteoglicani (S-PG) in espianti di cartilagine articolare nelle condizioni seguenti: condizione di controllo, condizione di esposizione
25 all'effetto catabolico delle citochine infiammatorie e

condizione di esposizione all'effetto catabolico delle
citochine infiammatorie abbinata alla stimolazione
tramite il dispositivo 1 secondo l'invenzione. Come si
può notare, la capacità di sintesi di proteoglicani
5 risulta fortemente compromessa a causa delle citochine
infiammatorie, ma ritorna a valori pressoché normali,
pari a quelli di controllo, in presenza dell'effetto di
Condroprotezione Biofisica Anatomica generato dal
dispositivo 1 di stimolazione.

10 Effetti in vivo: inibizione della degenerazione della
cartilagine articolare

La Condroprotezione Biofisica Anatomica inibisce i
processi degenerativi a carico della cartilagine
articolare che si osservano con l'invecchiamento.
15 Utilizzando il modello di osteoartrosi spontanea nel
guinea pig e quantificando il danno alla cartilagine
articolare secondo la classificazione di Mankin si è
evidenziato infatti un forte effetto condroprotettivo
abbinato alla stimolazione fornita dal dispositivo 1
20 secondo l'invenzione.

La figura 6a mostra evidenti segni della
degenerazione della cartilagine che si verifica negli
animali di controllo per effetto dell'invecchiamento. La
figura 6b mostra invece una cartilagine trattata con la
25 terapia di Condroprotezione Biofisica Anatomica in cui è



evidente l'assenza di degenerazione. In particolare, lo spessore della cartilagine è mantenuto a livelli normali, la colorazione della matrice cartilaginea risulta intensa e non si osservano fenomeni di
5 fibrillazione.

Effetti in vivo: guarigione del tessuto osseo subcondrale

La Condrotezione Biofisica Anatomica esercita un'azione di guarigione sul tessuto osseo subcondrale.

10 La guarigione di gravi lesioni cartilaginee può essere attuata con diverse opzioni chirurgiche, il cui successo dipende in larga misura dalle caratteristiche del tessuto osseo subcondrale.

L'azione del dispositivo 1 secondo la presente
15 invenzione determina una rapida guarigione del tessuto osseo subcondrale ed impedisce fenomeni di riassorbimento osseo, creando condizioni ottimali per la vitalità della cartilagine articolare sovrastante. Inoltre, in presenza di un trapianto osseo, favorisce la
20 fissazione precoce dell'innesto stesso, garantisce la buona integrazione del tessuto osseo trapiantato, impedisce la formazione di piccole cisti ossee e quindi garantisce la stabilità dell'innesto osseo. Si noti a
questo riguardo che in caso di trapianti
25 osteocartilaginei la precoce fissazione dell'osso

CERBARO Eleno
Iscrizione Albo nr 426/BSM

subcondrale è la premessa necessaria per la vitalità e la preservazione della cartilagine trapiantata.

Nelle figure 7a e 7b vengono mostrate due immagini relative ad un innesto osteo-cartilagineo su un modello animale trattato con la terapia di Condroprotezione Biofisica Anatomica a sei mesi dall'intervento di innesto. In particolare nell'immagine microradiografica della figura 7a si può notare la completa integrazione dell'osso subcondrale, mentre nell'immagine istologica della figura 7b si può osservare la vitalità della cartilagine trapiantata, che presenta uno spessore adeguato e un'intensa colorazione della matrice cartilaginea.

Da un esame delle caratteristiche del dispositivo stimolatore a campi elettromagnetici per la Condroprotezione Biofisica Anatomica realizzato secondo la presente invenzione, sono evidenti i vantaggi che esso consente di ottenere.

In particolare, tramite l'utilizzo del dispositivo stimolatore sopra descritto, è possibile programmare punto per punto il profilo di corrente di pilotaggio del solenoide che genera il campo elettromagnetico di stimolazione ed inoltre possono essere realizzati profili di corrente diversi semplicemente selezionando mappe diverse di pilotaggio, in modo da tenere conto di

CERRARO Elettro
Iscrizione Albo nr 426/BW

diversi tipi di trattamento e/o di diversi solenoidi utilizzati. In particolare è vantaggiosa la possibilità di poter realizzare un profilo di corrente "ad hoc" per ogni diverso solenoide utilizzato.

5 Questo controllo puntuale della corrente di pilotaggio permette inoltre di generare una tensione indotta di valore il più possibile costante e di ampiezza adeguata al tipo di trattamento.

10 Tramite il sistema di retroazione implementato è infine possibile reagire automaticamente a variazioni di carico, dovute ad esempio a variazioni di impedenza legate a cambiamenti di temperatura o a tolleranze dei componenti, in modo da assicurare al dispositivo stimolatore una grande stabilità di funzionamento e da
15 salvaguardare quindi in ogni condizione l'efficacia terapeutica del dispositivo stimolatore stesso.

CERBARO Elettro
Iscrizione Albo nr 426/EM

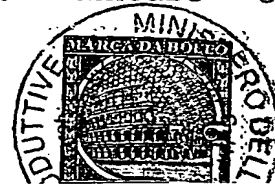
R I V E N D I C A Z I O N I

1. Dispositivo stimolatore a campi elettromagnetici per la Condroprotezione Biofisica Anatomica, in cui mezzi generatori di corrente (7,18,20) sono atti ad alimentare almeno un solenoide (24) per la generazione di un campo elettromagnetico indirizzato su una porzione di corpo umano (26) comprendente tessuto cartilagineo (27),

caratterizzato dal fatto che i detti mezzi generatori di corrente (7,18,20) forniscono al detto solenoide (24) una corrente $(i(t))$ la cui forma d'onda comprende la ripetizione di una rampa avente una determinata pendenza; detta corrente $(i(t))$ determinando la generazione di un campo elettromagnetico che induce su una sonda di controllo (32) investita da detto campo elettromagnetico una tensione (V_{in}) di ampiezza sensibilmente costante durante il periodo di crescita lineare a rampa di detta corrente $(i(t))$.

2. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui i detti mezzi generatori di corrente comprendono almeno una tabella (7) in cui è memorizzata almeno una funzione $(f(t))$ che fornisce, per ogni valore di un segnale di scansione di ingresso (sc) , un valore di uscita che esprime una intensità di corrente obiettivo (I_{out}) ; la detta funzione $f(t)$ essendo di tipo lineare e

CERBARO Elong
Iscrizione Albo nr 426/BMI



rappresentando una rampa con una determinata pendenza che fornisce, per valori crescenti di detto segnale di scansione di ingresso (sc), valori linearmente crescenti di detta intensità di corrente obiettivo (I_{out}).

5 3.- Dispositivo secondo la rivendicazione 2, in cui la detta tabella (7) contiene una pluralità di funzioni ($f(t)$) di tipo diverso selezionabili.

4.- Dispositivo secondo la rivendicazione 2, in cui sono previsti mezzi temporizzatori (3,4) atti a generare
10 detto segnale di scansione di ingresso (sc).

5.- Dispositivo secondo la rivendicazione 2, in cui sono previsti mezzi attenuatori (10) comunicanti in ingresso con l'uscita della detta tabella (7); detti mezzi attenuatori (10) essendo atti a ridurre il valore
15 di detta intensità di corrente obiettivo (I_{out}) in funzione di un parametro programmabile (IPK) per limitare il valore massimo di detta corrente ($i(t)$) alimentata al detto solenoide (24).

6.- Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui
20 è previsto un sistema di retroazione (28,29,30,12,14) che realizza un monitoraggio continuo di detta corrente ($i(t)$) presente nel detto solenoide (24) confrontando (12) un valore di corrente misurato (I_{mis}) con un valore di riferimento (7, I_{out}); in caso di scostamenti tra
25 detti due valori, dovuti a variazioni di impedenza del

detto solenoide (24), detto sistema di retroazione provvede automaticamente alla variazione del valore di detta corrente ($i(t)$) alimentata al detto solenoide (24) al fine di mantenere inalterata la forma della detta
5 tensione indotta (V_{in}).

7.- Dispositivo secondo la rivendicazione 6, in cui il detto sistema di retroazione (28,29,30,12,14) comprende:

- mezzi rilevatori (28, 29) atti a fornire detto
10 valore di corrente misurato (I_{mis}); e

- mezzi sottrattori (12) atti a generare un segnale di errore in funzione di detto valore di corrente misurato (I_{mis}) e di detto valore di riferimento (7, I_{out}).

15 8. Dispositivo secondo la rivendicazione 7, in cui è previsto un circuito generatore (18,20) ricevente in ingresso detto segnale di errore e generante un segnale di potenza ($S(t)$) analogico alternato avente frequenza fissa e duty cycle variabile in funzione di detto
20 segnale di errore; detto duty cycle variabile essendo atto a regolare l'intensità della detta corrente ($i(t)$).

9. Dispositivo secondo la rivendicazione 8, in cui detto circuito generatore (18, 20) comprende un modulatore a larghezza di impulso (18).

25 10.- Dispositivo secondo la rivendicazione 8 o 9,

CERBARO ELESA
(iscrizione Albo nr 426/BM)

in cui sono previsti mezzi di filtro passa basso (22) interposti tra l'uscita del detto circuito generatore (18, 20) ed il detto solenoide (24).

11.- Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui detto solenoide (24) è realizzato mediante una pluralità di fogli di materiale flessibile per adattarsi alla conformazione di detta porzione di corpo umano (26).

12.- Metodo per la Condrotezione Biofisica Anatomica, comprendente la fase di:

- generare un campo elettromagnetico ed applicarlo su una porzione di corpo umano (26) comprendente tessuto cartilagineo (27),

caratterizzato dal fatto che detta fase di generare un campo elettromagnetico comprende la fase di:

- alimentare un solenoide (24) con una corrente $(i(t))$ la cui forma d'onda comprende la ripetizione di una rampa avente una determinata pendenza; detta corrente $(i(t))$ determinando la generazione di un campo elettromagnetico che induce su una sonda di controllo (32) investita da detto campo elettromagnetico una tensione (V_{in}) di ampiezza sensibilmente costante durante il periodo di crescita lineare a rampa di detta corrente $(i(t))$.

13.- Metodo secondo la rivendicazione 12, in cui

detta corrente $i(t)$ presenta un'intensità tale e detto solenoide (24) presenta una conformazione tale che detto campo elettromagnetico penetra in profondità in detta porzione di corpo umano (26) fino a permeare detta porzione di cartilagine (27) e una porzione ossea subcondrale associata a detta porzione di cartilagine (27) in tutto il loro spessore ed in tutta la loro estensione, per attivare almeno uno dei seguenti processi a livello intracellulare:

- 10 - un processo di controllo dell'infiammazione articolare sia a carico dell'osso subcondrale che delle strutture articolari;
- un processo di controllo dell'infiammazione articolare in grado di agire in modo specifico
- 15 sui recettori adenosinici A_{2A} della membrana cellulare delle cellule pro-infiammatorie, neutrofili, raddoppiando il numero di legami con l'adenosina;
- un processo di inibizione dell'effetto
- 20 catabolico delle citochine infiammatorie agente direttamente sul condrocita e sulla matrice cartilaginea;
- un processo di incremento dell'attività
- 25 metabolica dei condrociti e della sintesi dei proteoglicani;

CERRARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BMI



- un processo di inibizione della degenerazione della cartilagine articolare, preservante l'integrità della cartilagine articolare stessa;
- un processo di rapida guarigione del tessuto osseo subcondrale;
- un processo di guarigione di edemi midollari a carico dell'osso subcondrale dei condili femorali; e
- un processo di guarigione e integrazione di innesti ossei dopo interventi di ricostruzione ligamentosa dei legamenti crociati a carico del ginocchio.

14.- Metodo secondo la rivendicazione 12 o 13, in cui detta corrente presenta un'intensità tale e detto solenoide (24) presenta una conformazione tale che detto campo elettromagnetico penetra in profondità in detta porzione di corpo umano (26) fino a permeare detta porzione di cartilagine (27) e una porzione ossea subcondrale associata a detta porzione di cartilagine (27) in tutto il loro spessore ed in tutta la loro estensione, per attivare, in presenza di un innesto osteo-cartilagineo, un processo di preservazione della vitalità di detta porzione di cartilagine (26) e provocare almeno uno tra i seguenti effetti:

- un'inibizione dei fenomeni di riassorbimento

CERRARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BW

dell'osso sottostante;

- una rapida fissazione dell'innesto;
- una buona osteointegrazione dell'innesto; e
- un'inibizione della formazione di cisti ossee.

5 15.- Metodo secondo la rivendicazione 12, in cui detto solenoide (24) è realizzato mediante una pluralità di fogli di materiale flessibile per adattarsi alla conformazione di detta porzione di corpo umano (26).

p.i. IGEA S.R.L.

Elena Cerbaro
CERBARO Elena
(iscrizione Albo nr 426/BMI)

CERBARO Elena
(iscrizione Albo nr 426/BMI)



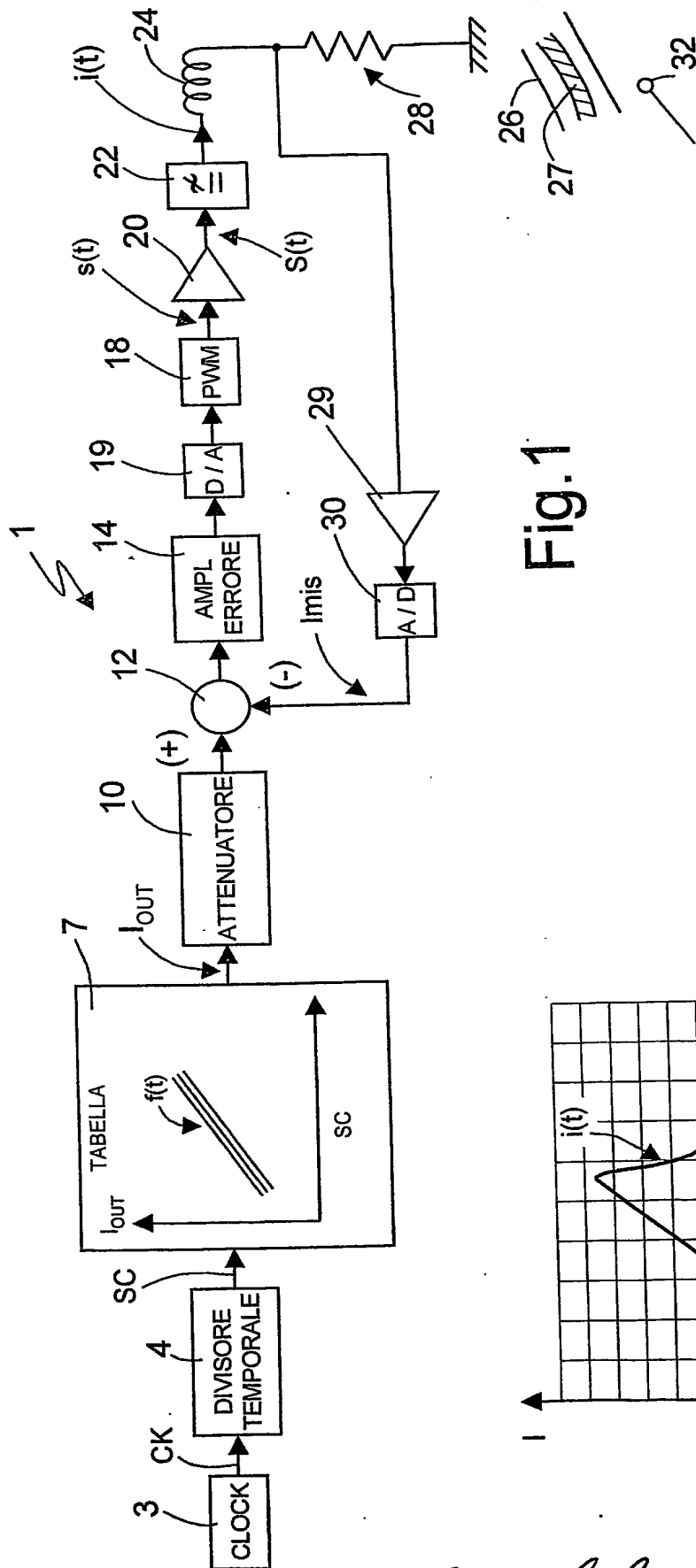


Fig.1

Fig.2

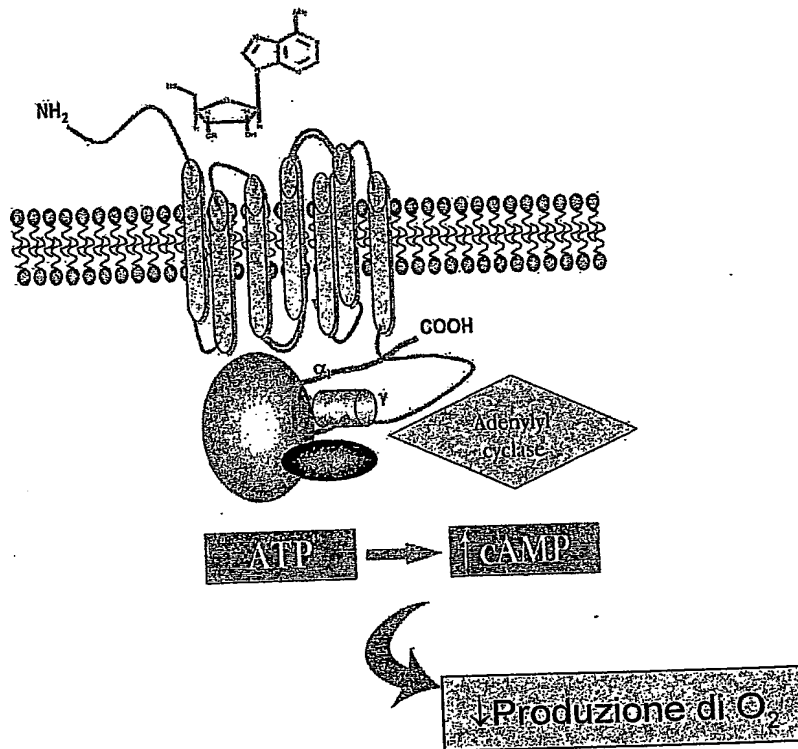


Fig.3

N° di legami

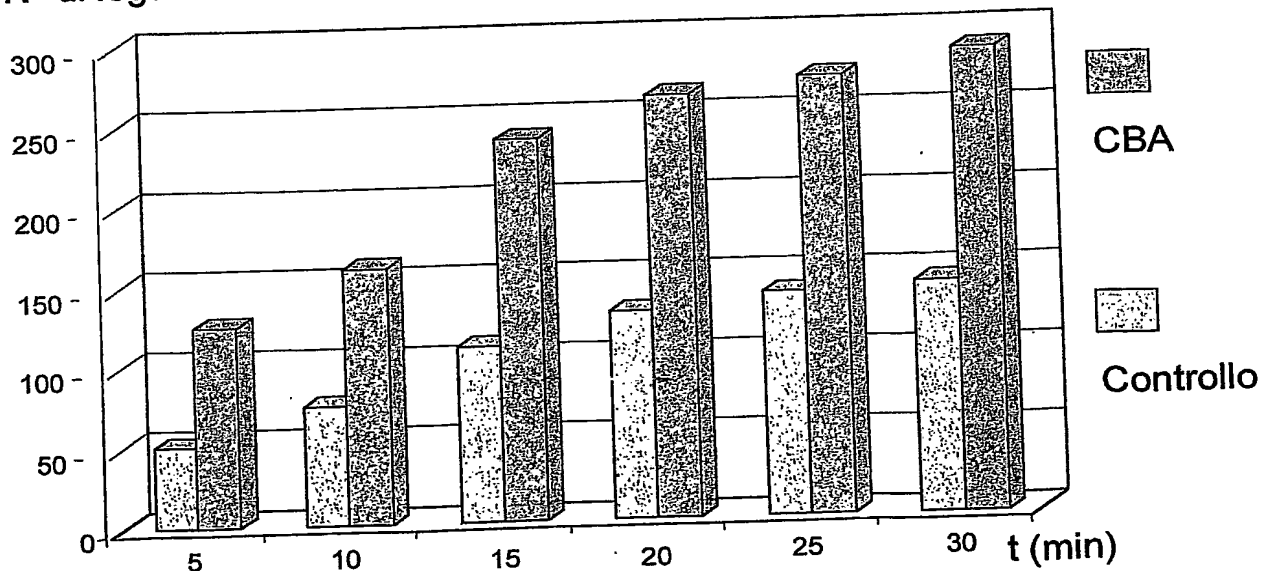


Fig.4

10 2003A0008931

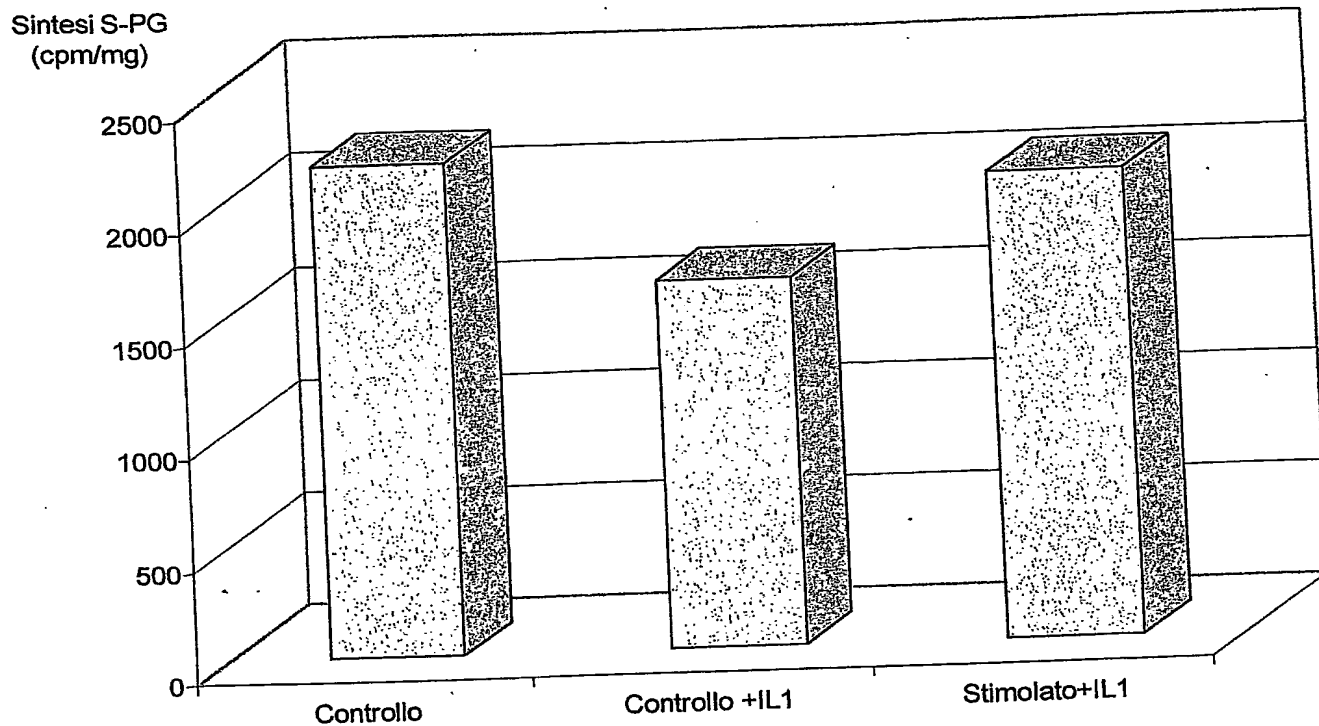


Fig.5

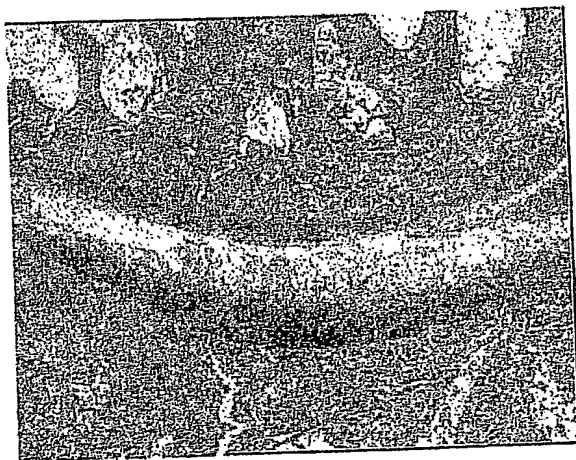


Fig.6a



Fig.6b

p.i.: IGEA S.R.L.

CERBARO Elena
 Iscrizione Albo nr 426/BAI
Elena Cerbaro



CAMERA DI COMMERCIO
 INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA
 DI TORINO



BEST AVAILABLE COPY

TO 2003A000893

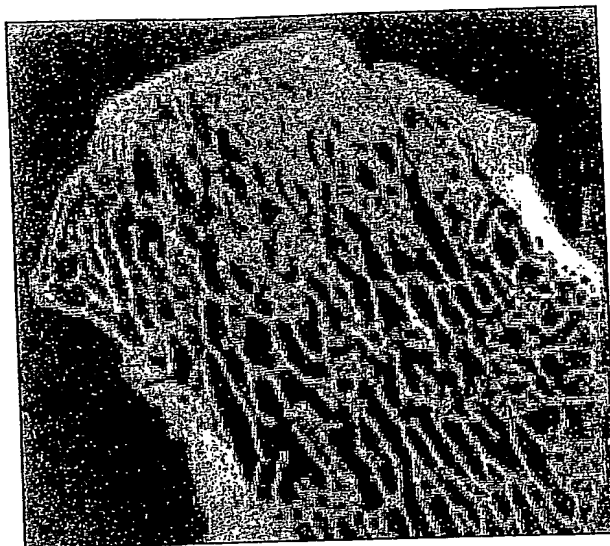


Fig.7a



Fig.7b

BEST AVAILABLE COPY

p.i.: IGEA S.R.L.

CERBARO Etna
iscrizione Albo nr 425/EMI
Anna Cula

 CAMERA DI COMMERCIO
INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA
DI TORINO

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/052914

International filing date: 10 November 2004 (10.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: TO2003A 000893
Filing date: 11 November 2003 (11.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 15 February 2005 (15.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse